

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

POUR

355

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard PRUD'HOMME

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Rennes

Né le 20 juillet 1930, à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**LE TRAITEMENT DES ETATS DÉPRESSIFS
PAR LE NIALAMIDE**

**ÉTUDE CLINIQUE - TOLÉRANCE BIOLOGIQUE
EFFETS SUR L'E.E.G.**

Président : M. MICHAUX, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard PRUD'HOMME

Interne à l'Hôpital Psychiatrique de Rennes

Né le 20 juillet 1930, à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

196

LE TRAITEMENT DES ETATS DÉPRESSIFS PAR LE NIALAMIDE

ÉTUDE CLINIQUE - TOLÉRANCE BIOLOGIQUE
EFFETS SUR L'E.E.G.

Président : M. MICHAUX, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	SICARD (A.)
	Cochin
	QUÉNU (J.)
Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine
Salpêtrière	GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GALDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FÜNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBÜRGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais
	DE GENNES (L.)
	Cochin
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière
	SOUlié (P.)
	Pitié
Saint-Antoine	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	BAUDELLOCQUE
	Port-Royal
	Tarnier
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	RENARD (G.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	AUBRY (M.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LELONG (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique urologique (Cochin)	SÉNÈQUE (J.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LEMAIRE (A.)
Embryologie	FEY (B.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DJOURNO (A.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	N...
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	TURPIN (R.)
Médecine légale	JOANNON (P.)
Parasitologie	DESOLLE (H.)
Pathologie chirurgicale	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie exotique	GALLIARD (H.)
Pathologie expérimentale et comparée	COUVELAIRE (R.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	LENÈGRE (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MERKLEN (F.-P.)
Pharmacologie et matière médicale	N...
Physiologie	GARCIN (R.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	CHEYMOL (J.)
Physique médicale	BINET (L.)
Radiologie médicale	BARGETON (D.)
Technique chirurgicale	DOGNON (A.)
Thérapeutique	DESGREZ (H.)
	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anesthésiologie
	VOURC'H (G.)
	Bactériologie
	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
	Biochimie
	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . .	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique médicale	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>		LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clin. pédiatrique et puériculture	BARUK (H.)
	CONTE (M.)		KUSS (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique	
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHAUX

Professeur de la Chaire de Psychiatrie Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de présider
notre thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre res-
pectueuse reconnaissance.*

A NOS JUGES

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLERM

Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre gratitude pour les connaissances
dont nous lui sommes redevable, et de notre
respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAVOST

Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Rennes

*Nous le remercions de la part qu'il a
prise à ce travail et de l'intérêt qu'il y a
porté.*

A MESSIEURS LES MÉDECINS-CHEFS
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE RENNES

MADemoiselle LE Docteur ROUSSET

MONSIEUR LE Docteur SIZARET

MONSIEUR LE Docteur DAUSSY

MONSIEUR LE Docteur RAMÉE

MONSIEUR LE Docteur BACCIOCHI

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARTHENAL

Nous voulons lui témoigner ici notre reconnaissance pour les conseils qu'il nous a donnés, et pour sa bienveillante coopération.

INTRODUCTION

La notion d' « États Dépressifs » ne constitue nullement une entité clinique. Elle groupe en effet des faits aussi disparates dans leur étiologie, leur tableau clinique et leur pronostic, que les états mélancoliques de la psychose maniaco-dépressive, les dépressions réactionnelles, symptomatiques, les états mélancoliques de l'involution et de la sénilité.

Connus depuis la plus haute antiquité, les états dépressifs, dans lesquels ARÉTÉE, de Cappadoce, distinguait déjà la mélancolie de l'hypochondrie, doivent ensuite attendre le XIX^e siècle avec ESQUIROL, une description clinique rigoureuse en même temps qu'une étude étiologique faisant une large place au rôle de l'hérédité, du tempérament, de certains âges critiques, du sexe, aux facteurs émotifs et sociaux. Un peu plus tard, COTARD, SÉGLAS, enrichissaient les descriptions cliniques. Les études de BAILLARGER, FALRET puis KRAEPELIN aboutirent ensuite à l'isolement de la psychose périodique, la discussion portant alors sur l'individualité des états dépressifs distincts de cette forme : mélancolies d'involution, formes atypiques...

Les travaux modernes se penchent principalement sur le double aspect biologique et psychologique de l'état dépressif.

Au point de vue clinique :

Quelle que soit la diversité des étiologies, on réunit sous le titre d'états dépressifs un ensemble d'affections caractérisées par :

- une inhibition de la volonté et de l'activité psychomotrice ;
 - un état affectif pénible ;
- de nombreux symptômes associés pouvant exister.

Réunis ainsi sur le plan clinique, les états dépressifs le sont encore sur le plan thérapeutique dans les multiples traitements que la médecine leur a opposé. A vrai dire les méthodes thérapeutiques basées sur les conceptions pathogéniques, l'empirisme, les traitements symptomatiques se succédèrent avec des fortunes diverses au cours de l'Histoire.

Les immenses progrès réalisés avec les thérapeutiques biologiques et parfois étiologiques spécifiques pourraient tenter de faire naître avec elles l'Histoire de la thérapeutique en Psychiatrie. En réalité, on ne

saurait, à une époque où la psychothérapie reste un élément important du traitement des syndromes dépressifs, mésestimer dans ce domaine les enseignements de l'Histoire : si PINEL redécouvre à l'époque moderne l'importance du « traitement moral », il est bon de rappeler les conseils de CELSE (sous le règne de Tibère) qui préconisait « l'emploi alternatif de la bienveillance et de la sévérité et les exercices du corps », et de COELIUS AURELIANUS qui codifiait déjà l'emploi du traitement moral.

Le xx^e siècle s'est montré particulièrement fécond en découvertes utiles à soulager le déprimé : après les sédatifs, calmants de l'anxiété, utilisés depuis longtemps déjà et qui voient s'enrichir leur gamme, c'est l'avènement des thérapeutiques dites agressives : thérapeutiques de choc aux variantes nombreuses : électro-choc, électro-narcose, chocs au Cardiazol, coramine, chocs thermiques ou pyrétothérapie, insulinothérapie. Concurrément se multiplient les cures de sommeil, les recherches visant à isoler certaines formes étiologiques où les désordres organiques paraissent montrer une responsabilité originelle. La psychochirurgie codifie ses méthodes, visant principalement à soulager l'anxiété chronique, mais les détériorations de la personnalité qu'elle détermine avec une grande fréquence en limitent l'emploi. C'est en fait la sismothérapie qui dans cette période est le plus couramment utilisée dans le traitement des accès dépressifs malgré les préventions que suscite la méthode, le pourcentage d'accidents non négligeable.

L'apparition des Neuroleptiques suscite de grands espoirs. Inégalement actifs sur les troubles de l'humeur, leur action sur l'anxiété, l'insomnie est cependant remarquable. Leur liste s'allonge chaque année. Certains d'entre eux, tels la Lévipromazine et la Prochlorpémazine semblent posséder une action propre sur l'état dépressif.

Récemment, un nouveau chapitre s'est ouvert avec la découverte de drogues à action anti-dépressive élective. Rappelons les essais de thérapeutique des états dépressifs par deux médicaments antituberculeux : l'Isoniazide puis la Cyclosérine. C'est encore un médicament antituberculeux, voisin de l'Isoniazide, l'Iproniazide qui va attirer l'attention des phtisiologues puis des psychiatres par son effet stimulant, « psycho-énergisant ». Les biochimistes attribuent cette action à l'effet inhibiteur qu'exerce l'Iproniazide sur la monoamine-oxydase, substance qui inhibe la diastase (monoamine oxydase) détruisant la sérotonine. L'augmentation du taux de sérotonine qui en résulte serait responsable de ces effets cliniques. Ceux-ci sont surtout nets dans les formes où dominent l'inhibition, le pessimisme, l'adynamie. La fidélité d'action semble assez grande même à doses faibles. Cependant la tolérance n'est pas toujours excellente et fréquents sont les incidents : constipation, vertiges, paresthésies des membres inférieurs, insomnie,

baisses tensionnelles. Des cas d'ictères graves, mortels, ont été signalés et la surveillance des fonctions hépatiques s'impose au cours du traitement.

Assez rapidement apparaît à la suite un nouveau médicament anti-dépresseur : l'Imipramine, chimiquement proche de la Chlorpromazine, et qui a donné lieu à des publications extrêmement nombreuses. Son action thérapeutique semble très nette sur les symptômes de la série dépressive, moins nette sur l'anxiété qui est parfois augmentée en début de traitement. Les indications majeures étant : les états mélancoliques de la psychose maniaco-dépressive, les dépressions réactionnelles. Des résultats moins constants mais intéressants ont été obtenus sur des états dépressifs de l'involution, des dépressions hypochondriaques, certains états névrotiques obsessionnels.

Les effets secondaires observés consistent en : insomnie fréquente mais facile à corriger, sécheresse de la bouche, gêne de l'accommodation, céphalées, paresthésies, hypotension, oligurie simple ; le tremblement, l'hyper-réflexivité tendineuse sont signalés. Signalons la possibilité d'une recrudescence de l'anxiété au début du traitement qui, jointe à la levée de l'inhibition, impose une surveillance accrue en raison des risques de conduite suicidaire.

Les complications sont relativement rares : des manifestations confuso-oniriques, des crises d'épilepsie ont été rapportées.

Les études électro-encéphalographiques ont montré une nette tendance à l'hypersynchronisme. Des aspects pointus et irritatifs sont fréquemment rencontrés sur les tracés. La plupart des inconvénients secondaires peuvent être atténués par l'adjonction au traitement de barbituriques et de neuroleptiques, méthode que recommandent la plupart des auteurs.

Les contre-indications relatives restent : l'insuffisance rénale, l'épilepsie, les affections cardio-vasculaires graves.

Ainsi les récents progrès de la chimiothérapie permettent déjà d'éviter dans un grand nombre de cas les méthodes de chocs. Méthodes dont il n'est pas vain d'espérer qu'elles appartiendront bientôt au passé, au grand soulagement du médecin comme du malade. La gamme des médications anti-dépressives est appelée à s'étendre, complétant un arsenal thérapeutique dont nous déplorons encore chaque jour l'insuffisance.

C'est pourquoi nous est apparue intéressante l'étude d'un nouveau médicament anti-dépresseur venu des États-Unis : le Niamide, qui fait l'objet de ce travail.

LE NIAMIDE

Appartenant au groupe chimique des Hydrazides (comme l'Ipro-niazide), le Niamide est également un inhibiteur de la monoamine-oxydase. Il provoque à ce titre l'accumulation d'amines continuellement synthétisées dans l'organisme, à savoir : adrénaline, nor-adrénaline, sérotonine, dopa (dihydroxyphénylalanine), toutes substances qui stimulent les fonctions cérébrales.

ÉTUDE CHEZ L'ANIMAL

1) L'ACTION ANTI-DEPRESSIVE

Elle fut étudiée :

a) *In vivo*, à l'aide de différents tests utilisant :

- l'effet inhibiteur sur l'action dépressive exercée par la réserpine (étude chez les chiens, chats et souris);
- l'effet potentialisateur sur l'action pyrogène d'une injection intraveineuse de 5-hydroxytryptophan chez le lapin ;
- l'effet inhibiteur sur l'action favorisante de la réserpine dans l'obtention de convulsions chez la souris par perfusion intraveineuse d'une solution de cardiazol.

b) *In vitro*, par la mesure de l'activité mono-oxydasique et de la teneur en amines du mésencéphale et autres tissus de chien ayant reçu du Niamide. La teneur du cerveau est augmentée en sérotonine et en nor-adrénaline.

2) ACTION ANTI-CONVULSIVANTE

On note une action inhibitrice sur les convulsions provoquées par l'électro-choc chez la souris.

3) PHARMACOLOGIE GENERALE

- 1° Pour les animaux normaux, le Niamide, administré par voie orale ou par voie parentérale, n'a que de faibles effets sur le comportement général. Ainsi, chez les chiens, une dose unique de 100 mg provoque seulement des signes modérés d'excitation vingt-quatre heures plus tard.
- 2° Après injections intraveineuses de 3 à 20 mg par kg en solution dans le propylène-glycol, chez des chiens anesthésiés, on observe seulement une légère et temporaire diminution de la pression sanguine sans changement important des rythmes cardiaque et respiratoire, sans modifications de l'électrocardiogramme. De même, l'administration orale de 1 à 10 mg/kg pendant huit jours n'apporte pas de modifications dans le système cardio-vasculaire.
- 3° On ne note pas de différence dans les quantités de nourriture absorbées par les rats une heure et dix-neuf heures après l'administration de 5 à 30 mg/kg.
- 4° Il n'y a pas d'effets sur l'élimination urinaire (eau et sels minéraux).

4) TOXICITE AIGUE

- La D.L. 50 pour le rat est de 1.700 mg/kg par voie orale, de 760 mg/kg par voie intrapéritonéale.
- La D.L. 50 chez la souris est de 1.000 mg/kg par voie orale, de 742 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Aux doses toxiques, on observe une diminution de l'activité motrice et une dépression respiratoire.

5) TOXICITE SUBAIGUE ET CHRONIQUE

- Chez des singes, l'administration orale de 10, 25 et 50 mg/kg ne produit aucun trouble pathologique.
- Jusqu'à la dose de 60 mg/kg comprise, les chiens ne présentent aucun signe de toxicité hépatique, rénale, cardio-vasculaire ou autre.
- Avec des doses supérieures à 60 mg/kg, l'administration quotidienne répétée pendant de longues périodes provoque très rapidement une lésion rénale avec augmentation de l'urée san-

guine, chute de l'hémoglobine, atteinte rénale qui amène la mort des animaux.

- Cependant les plus hautes doses quotidiennes administrées en clinique humaine restent très loin de cette dose.
 - Le Niamide ne provoqua jamais d'atteinte hépatique au cours de l'expérimentation animale.
-

ÉTUDE

Nous avons expérimenté le Niamide sur 23 états dépressifs de natures diverses, dans le but d'étudier dans ce cadre :

- a) Les indications et les limites de son action thérapeutique.
- b) La posologie utile, c'est-à-dire celle qui amène l'effet curateur de plus rapide, avec le minimum de réactions secondaires.
- c) La tolérance en pratiquant :
 - une surveillance clinique par la prise quotidienne de la tension artérielle de la température et éventuellement du pouls ;
 - en dépistant les réactions anxieuses possibles au début du traitement, en recherchant les troubles du sommeil, les troubles digestifs ;
 - une surveillance biologique comportant à plusieurs reprises au cours du traitement :
 - la mesure de l'urée sanguine et de la glycémie ;
 - l'examen cytologique et chimique des urines ;
 - des électrophorèses sanguines ont été pratiquées chez quelques malades seulement avant et après traitement ;
 - une étude électro-encéphalographique comportant :
 - chez les 10 premiers malades : deux tracés de repos avant traitement, un tracé deux heures après prise orale du médicament, des tracés de contrôle au sixième - quinzième et parfois trentième jour ;
 - chez les 10 autres malades, il nous a semblé suffisant de ne recueillir que trois tracés : l'un au repos avant traitement, le deuxième après une semaine, le dernier à la troisième semaine de traitement, des tracés supplémentaires ne nous étant pas apparus utiles après les premiers résultats.

Nous donnerons donc dans un premier temps le résumé de nos observations, puis dans un second chapitre les éléments que leur étude permet d'en retirer.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame Ca... Lucienne, trente-cinq ans

Il s'agit d'une psychose maniaco-dépressive ayant nécessité de nombreux placements en hôpital psychiatrique, tantôt pour accès maniaques, tantôt pour épisodes mélancoliques.

Elle entre à l'hôpital le 26 septembre 1959 pour un état mélancolique anxieux. Des moments d'agitation anxieuse alternent avec des moments d'inhibition psychomotrice d'allure stuporeuse. Le sentiment d'impuissance, la douleur morale sont vifs. Des auto-accusations, des idées d'auto-destruction sont exprimées. Après quelques jours de traitement par les neuroleptiques qui n'amènent pas de sédation notable des troubles, la malade est mise au Niamide le 2 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au 11 octobre 1959 ;
- 200 mg à partir du 12 octobre 1959.

Du troisième au sixième jour de traitement, apparaît une exacerbation de l'état anxieux avec cauchemars nocturnes. À partir du huitième jour surtout, disparition progressive des troubles, en particulier de l'inhibition et des troubles mélancoliques. Un certain état anxieux persistera jusqu'au quinzième - seizième jour de traitement. Celui-ci sera diminué progressivement (par paliers de 50 mg) à partir du 20 octobre. La malade sort guérie le 24 octobre 1959.

Au cours du traitement :

- la température, le pouls, la tension artérielle, étudiés quotidiennement, n'ont pas montré de modifications notables ;
- les urées sanguines, l'examen cytologique et chimique des urines, pratiquées à trois reprises, l'hélogramme pratiqué avant traitement et après deux semaines, n'ont donné aucune modification pathologique.

L'étude électro-encéphalographique donne les résultats suivants :

Premier tracé de repos :

- au repos, yeux fermés, on recueille un tracé de moyenne amplitude où l' α abondant, à 11-12 c/s, présente quelques ébauches de fuseaux ;
- réaction d'arrêt positive à l'ouverture des yeux ;
- rien de notable sous hyperpnée ;

- entraînement sous stimulation lumineuse intermittente aux éclairs dont les fréquences sont supérieures à celles de l' α .

Deuxième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- même aspect : α 4 12 c/s.

Troisième tracé à la deuxième semaine :

- même aspect.

Quatrième tracé après trois semaines :

- même aspect.

OBSERVATION N° 2

Mademoiselle Leg... Berthe, cinquante-huit ans

Entre à l'hôpital le 23 septembre 1959. Une autre hospitalisation est relevée dans les antécédents, trois ans auparavant pour le même état.

Il s'agit d'un état dépressif anxieux évoluant depuis une semaine environ, avec tristesse, semi-mutisme, réponses rares et à voix basse. Il existe un sentiment d'incapacité, d'échec professionnel, de l'insomnie, des cauchemars. L'attitude est figée, quasi stuporeuse.

Après une semaine de traitement par Neuroleptiques associés à des tranquillisants, sans succès, la malade commence un traitement au Niamide le 2 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième jour ;
- 150 mg du 4 au 25 octobre 1959.

Le traitement sera ensuite baissé de 25 mg tous les deux jours. Arrêt le 11 novembre 1959.

L'amélioration débute vers le dixième jour. La malade se lève, sourit de nouveau. L'inhibition, les préoccupations anxieuses disparaissent. L'état semble normalisé vers le quinzième jour où elle s'occupe, travaille dans le service, demande sa sortie.

Elle sort guérie le 14 novembre 1959.

Au cours du traitement :

- Nous n'avons relevé aucune variation notable de la température, du pouls, de la tension artérielle mesurés quotidiennement.
- Les examens biologiques : hémogramme pratiqué à deux reprises à deux semaines d'intervalle, urée sanguine, examen cytochimique des urines, n'ont pas montré de modifications notables.

L'étude électro-encéphalographique a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos :

- α temporo-occipital à 10 c/s, d'amplitude moyenne et de morphologie instable ;
- quelques courts potentiels pointus et quelques fréquences θ ;
- légère activation lors de l'hyperpnée ;
- rien de notable sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :
— même aspect.

Troisième tracé au sixième jour de traitement :
— diminution d'amplitude de l'électrogénèse cérébrale.

Quatrième tracé au quinzième jour :
légère activation de l'électrogénèse. L' α est plus abondant.

Cinquième tracé au trentième jour :
— même aspect.

OBSERVATION N° 3

Madame Le... Yvonne, cinquante et un ans

Entre dans le service le 15 octobre 1959. Elle présente un état mélancolique avec manifestations anxieuses vives, agitation, pleurs, préoccupations multiples, d'ordre familial surtout et professionnel, exprime des auto-accusations portant sur des faits anciens et incluant ses proches, de vagues idées persécutives. L'insomnie est marquée, l'état général médiocre.

Après dix jours de traitement par les neuroleptiques sans succès, la malade est mise au Niamide le 29 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième jour ;
- 150 mg du troisième jour au dix-neuvième jour ;
- 200 mg du dix-neuvième au vingt-huitième jour.

Dès les premiers jours de traitement, apparaît une exacerbation de l'anxiété, l'insomnie persiste. Durant cet état, on ajoute pour calmer l'anxiété une petite dose de Largactil par voie buccale le 9 novembre.

On note la disparition des idées délirantes, le retour du sommeil vers le quinzième jour de traitement.

A l'examen du 26 octobre 1959, la malade se lève de nouveau dans la journée, sourit, critique les troubles qu'elle a présentés, s'occupe, demande sa sortie. Il persiste un petit état anxieux de fond qui semble avoir toujours existé chez elle. Le traitement est diminué progressivement à partir du 27 novembre 1959.

Au cours du traitement, la surveillance quotidienne de la température, du pouls, de la tension artérielle n'a rien montré d'anormal.

A signaler quelques épigastralgies survenues dans les premiers jours de prise du Niamide. Celles-ci ont disparu spontanément après trois jours de traitement.

L'urée sanguine, un peu élevée à l'arrivée, s'est normalisée aux examens suivants. Il n'y eut pas de modifications notables des deux hémogrammes ni des examens d'urine.

L'étude électro-encéphalographique a montré :

Premier tracé avant traitement :

- chez cette malade contractée, on recueille un tracé où l' α temporo-occipital à 8-9 c/s est intriqué de quelques fréquences θ ;

- pas de modifications lors de l'hyperpnée ;
- rien de notable sous stimulation lumineuse intermittente à part quelques réponses un peu pointues ;
- pas de signes pathologiques.

Deuxième tracé de repos avant début du traitement :

- malade moins contractée ;
- l' α est aujourd'hui moins ample, 8-9 c/s, mais réagit toujours de manière satisfaisante à l'ouverture des yeux ;
- quelques réponses un peu pointues sous stimulation lumineuse.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- α à 9 c/s ;
- même aspect par ailleurs.

Quatrième tracé après huit jours de traitement :

- aspect comparable. Réponses moins aiguës sous stimulation lumineuse.

Cinquième tracé à la troisième semaine de traitement :

- α moins ample et moins abondant.

OBSERVATION N° 4

Madame Ga..., trente-sept ans

Entre le 7 novembre 1959. C'est la quatrième entrée depuis 1955 pour des états dépressifs atypiques. Les sorties ont eu lieu au cours d'améliorations, mais il n'y a jamais eu de sédation suffisante des troubles permettant la reprise normale de son travail.

A l'examen, elle présente un état de mutisme avec tendances stuporeuses. Le facies est tendu, la mimique figée et douloureuse avec ébauche d'oméga. Les mouvements sont lents et rares ; on note un pincement stéréotype des lèvres, une persévération des attitudes. Pas d'opposition, de négativisme.

L'insomnie est importante, les pleurs fréquents.

Il s'agit en fait d'une psychose schizophrénique évoluant depuis plusieurs années.

Mise en traitement au Niamide le 8 novembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg du cinquième au dixième jour ;
- 200 mg ensuite.

On note au quinzième jour une très légère amélioration portant sur le comportement : l'attitude est moins figée, les réponses sont plus facilement obtenues. Le sommeil et l'appétit sont bons. Mais la malade reste inactive, ne s'intéresse pas et ne parle pas à ses compagnes, reste totalement indifférente, en particulier à sa famille.

Devant les résultats insuffisants, le Niamide sera arrêté après trente-cinq jours et le traitement est modifié.

Au cours de ce traitement, la surveillance clinique quotidienne de la température, du pouls, de la tension artérielle n'a pas montré d'anomalies notables.

Les examens biologiques pratiqués : urée sanguine à trois reprises, cholestérol sanguin, cytochimie urinaire, hémogramme, à deux reprises, n'ont montré aucune tendance aux modifications pathologiques.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- malade très contractée, de nombreux myogrammes sont enregistrés. On peut néanmoins noter :
- α arciforme à 10 c/s un peu pointu, ample ;
- rien de notable lors de l'hyperpnée et sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé de repos :

- même aspect.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- nette relaxation ;
- meilleure synchronisation.

Quatrième tracé au dixième jour de traitement :

- malade un peu plus détendue ;
- α moins ample.

Cinquième tracé après vingt jours de traitement :

- synchronisation satisfaisante ;
- stimulation lumineuse intermittente mal supportée ;
- rien de notable par ailleurs.

OBSERVATION N° 5

Madame Cou..., quarante-sept ans

Entrée à l'hôpital le 4 avril 1959, deuxième séjour pour une psychose anxieuse dépressive. Il existe un état d'inertie psycho-motrice. L'anxiété est vive et domine le tableau. Des manifestations paroxystiques avec agitation, lamentation, menaces de suicide, ingestion de morceaux de savonnets, de touffes de cheveux, surviennent sur un tableau habituel d'allure stuporeuse avec gâtisme, refus d'aliments, insomnie. Des troubles neuro-végétatifs, au premier rang desquels de fréquentes crises d'asthme se surajoutent à ce tableau.

Cet état ne représente que l'exagération récente de troubles névrotiques remontant à l'adolescence avec manifestations habituelles d'angoisse, fuite des contacts.

Après échec de multiples traitements (neuroplégiques, Laudanum, Tofranil, etc.), la malade est mise au Niamide le 6 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième jour ;
- 150 mg du troisième au onzième jour ;
- 200 mg ensuite.

Du Largactil est associé le vingtième jour pour calmer les réactions anxieuses vives apparues après une semaine de traitement.

Maintenue un mois à la dose de 200 mg, la malade n'a pas présenté d'amélioration notable de son état.

Au cours du traitement, l'instabilité du pouls et de la tension artérielle, habituelle chez cette malade, en raison de sa particulière sensibilité neuro-végétative, n'a pas paru influencée. Aucune modification permanente n'a été notée.

L'urée sanguine pratiquée à trois reprises, les hémogrammes et l'examen cytochimique des urines à deux reprises au cours du traitement n'ont montré aucune variation notable.

L'étude électro-encéphalographique a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- α temporo-occipital à 11 c/s, instable, qu'intriquent d'assez nombreuses fréquences θ et de courts potentiels pointus ;
- pas de sensibilité anormale lors de l'hyperpnée ;
- rien de notable sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- même aspect.

Troisième tracé au sixième jour de traitement :

- α moins abondant et moins ample ;
- pas de modification sous stimulation lumineuse intermittente.

Quatrième tracé au seizième jour de traitement :

- l' α est un peu plus abondant mais reste moins volté.

Cinquième tracé après un mois de traitement :

- pas de changement par rapport au précédent tracé.

OBSERVATION N° 6

Monsieur Ri... Victor, quarante ans

Ce malade a été l'objet de plusieurs placements à l'hôpital depuis 1953. Il s'agit d'une psychose intermittente à forme mélancolique, à accès rapprochés et peu influencés par les thérapeutiques habituelles.

Il entre à l'hôpital le 14 octobre 1959 pour un état mélancolique évoluant depuis deux semaines avec prostration, troubles de l'attention, idéation ralentie, douleur morale, idées délirantes d'indignité et d'incapacité, auto-accusations, hallucinations auditives accusatrices, idées de suicide et commencement d'exécution (tentative de pendaison) chez lui.

Le traitement de Niamide est commencé le 16 octobre 1959 :

- 50 mg le premier et le deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg jusqu'au huitième jour ;
- 200 mg ensuite.

Vers le huitième jour du traitement, apparaissent quelques vomissements alimentaires irréguliers qui disparaîtront par l'adjonction de 30 mg de Largactil par jour.

A partir du quinzième jour, on note une amélioration nette et progressive avec disparition de l'activité hallucinatoire et des idées mélancoliques, puis disparition de l'inhibition et retour du sommeil.

Le 12 novembre 1959, la normalisation est obtenue, le malade s'occupe activement, plaisante, critique les troubles qu'il a présentés et demande sa sortie. Le traitement est alors diminué progressivement de 25 mg tous les deux jours et la sortie est faite le 24 novembre 1959.

Au cours du traitement, la mesure quotidienne du pouls, tension artérielle, température n'a montré aucune tendance à l'instabilité. Les examens biologiques pratiqués à deux reprises, en début et en fin de traitement : urée et sucre sanguins, électrophorèse des protéines sériques, examen cyto-chimique des urines, hémogramme, n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- le tracé de repos est formé d'un α de moyenne amplitude, un peu pointu à 9-10 c/s, s'effaçant correctement à l'ouverture des yeux ;
- intriqué d'assez nombreuses fréquences θ ;
- hyperpnée et stimulation lumineuse intermittente n'amènent pas de modifications notables.

Deuxième tracé de contrôle avant traitement :

- tracé plus actif. Présence de potentiels pointus plus ou moins voltés disséminés sur l'ensemble du scalp.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- même aspect. Potentiels pointus un peu moins nombreux cependant.

Quatrième tracé après six jours de traitement :

- α à 10 c/s, un peu moins pointu.

Cinquième tracé après seize jours de traitement :

- α un peu moins ample.

Sixième tracé après vingt-six jours de traitement :

- α plus instable et moins abondant, réagissant moins bien à l'ouverture des yeux.

OBSERVATION N° 7

Monsieur He... Isidore, cinquante-huit ans

Entre à l'hôpital le 28 septembre 1959. Malade depuis plusieurs mois, il présente un état de subanxiété avec préoccupations multiples, professionnelles, pécuniaires, insomnie avec cauchemars, sentiment d'impuissance, se plaint d'avoir des « idées malsaines » sans plus s'expliquer. Il a exprimé le désir de mourir. Il avoue facilement un éthyisme habituel dont la seule manifestation clinique est un léger tremblement. L'idéation est lente, un certain déficit mnésique est noté portant sur le manque de précision des réponses pour les faits récents.

Le traitement de Niamide est entrepris le 10 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième et troisième jour ;
- 150 mg jusqu'au douzième jour ;
- 200 mg jusqu'au dix-neuvième jour où un arrêt est tenté avec essai de sortie, une rechute rapide ramène le malade et le traitement est repris ;
- 200 mg jusqu'au 13 novembre 1959 ;
- 250 mg ensuite jusqu'au 23 novembre 1959 où le traitement sera baissé progressivement et maintenu à 150 mg.

Les dix premiers jours ont été marqués par l'apparition d'un état anxieux vif avec déplacement des préoccupations, les gestes les plus habituels sont péniblement ressentis, le moindre problème quotidien exacerbe l'anxiété. L'amélioration qui se produit les jours suivants ne tient pas devant la tentative de sortie précoce avec arrêt du traitement.

La reprise du traitement a ramené dans les quinze premiers jours l'état anxieux, tandis que persistaient les troubles du sommeil.

Le traitement est alors augmenté à 250 mg, en même temps qu'un peu de Nozinan y est ajouté pour combattre l'anxiété.

On note au vingtième jour une amélioration nette : reprise du sommeil, de l'appétit. Le contact est bon, les réponses plus vives, le malade demande à s'occuper. Néanmoins, les troubles mnésiques, une certaine anxiété persistent, le malade reste incapable d'initiative.

La sortie ne pouvant être envisagée, le Niamide est arrêté au quarantième jour et un autre traitement est essayé.

Pendant le traitement, les examens cliniques journaliers (tension artérielle, température, pouls), les examens biologiques pratiqués à deux reprises, au début et en fin de traitement (urée et sucre sanguins, électrophorèse des protéines sériques) n'ont montré aucune modification notable.

L'étude électro-encéphalographique a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- α peu ample et à 9 c/s s'effaçant correctement à l'ouverture des yeux ;
- pas de modification lors de l'hyperpnée ;
- indifférence à la stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé de contrôle avant traitement :

- même aspect.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- α un peu plus actif.

Quatrième tracé au sixième jour de traitement :

- tracé moins bien synchronisé ;
- malade plus tendu. Surcharges myographiques plus nombreuses.

Cinquième tracé après deux semaines de Niamide :

- l' α apparaît plus abondant mais demeure moins volté que précédemment.

Sixième tracé un mois après le début du traitement :

- léger entraînement sous stimulation lumineuse intermittente ;
- même aspect par ailleurs.

OBSERVATION N° 8

Madame Ga... Maria, soixante et un ans

Entre dans le service le 16 mai 1959 pour un état dépressif d'involution évoluant depuis de nombreux mois. Il existe un état d'anxiété permanente avec tristesse, une lenteur de l'idéation, la voix est basse, les réponses rares. Les préoccupations hypochondriaques sont multiples, l'insomnie habituelle.

Après échecs successifs d'une cure prolongée de neuroleptiques associés à des tranquillisants, puis d'une pyrétothérapie, la malade est mise au Niamide le 19 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième jour ;
- 150 mg du troisième au quinzième jour ;
- 200 mg du quinzième au trentième jour.

Dès le début, 100 mg de Chlorpromazine sont associés pour combattre l'anxiété.

Du huitième au quinzième jour environ, est apparue une augmentation de l'état d'anxiété, des inquiétudes habituelles. Au quinzième jour, l'amélioration est déjà nette, la malade se lève, mange, dort, se plaint moins.

L'amélioration a continué, progressive par la suite. Au trentième jour de traitement, les préoccupations malades avaient disparu complètement, la malade souffrait de nouveau, commençait à s'occuper. Le traitement est alors baissé progressivement et amené à une dose d'entretien de 100 mg par jour, le Largactil étant lui-même diminué de moitié.

Depuis deux mois que ce traitement d'entretien est continué, la guérison des troubles semble complète, la sortie est envisagée dès que les circonstances matérielles le permettront.

Dans les premiers jours ont été notées quelques épigastralgies qui ont disparu spontanément et rapidement.

Au cours du traitement, la surveillance quotidienne du pouls, de la tension artérielle, de la température n'a montré aucune modification pathologique. De même, nous n'avons relevé aucune variation notable des examens pratiqués (formule sanguine à deux reprises, urée sanguine et cyto-chimie urinaire à trois reprises) au cours du traitement.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- α temporo-occipital à 9-10 c/s peu ample, quelques rares fréquences θ ;
- réaction d'arrêt satisfaisante à l'ouverture des yeux ;
- pas de sensibilité anormale lors de l'hyperpnée ;
- rien de notable sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé de contrôle avant traitement :

- α un peu plus ample, fréquences θ un peu plus nombreuses ;
- légère sensibilisation sous stimulation lumineuse intermittente.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- pas de modifications notables au repos ;
- stimulation lumineuse intermittente mieux supportée.

Quatrième tracé après six jours de traitement :

- tracé plus instable, potentiels pointus un peu plus nombreux, de même que les fréquences θ .

Cinquième tracé après deux semaines de traitement :

- tracé mieux synchronisé au repos ;
- α plus abondant.

Sixième tracé après vingt-six jours de traitement :

- stimulation lumineuse intermittente mieux supportée ;
- même aspect par ailleurs.

OBSERVATION N° 9

Madame Mo...: Victoire, cinquante et un ans

Cette malade entre dans le service pour la cinquième fois le 13 octobre 1959. Le début des troubles remonte à 1956. Il s'agit d'une mélancolie d'involution évoluant de façon « chronique » chez une diabétique, obèse pléthorique. La maladie s'est installée au début de la période ménopausique.

À l'entrée, la malade est prostrée, abattue, les pleurs sont fréquents, la mimique douloureuse. Un sentiment d'impuissance, d'incapacité existe, ainsi que le désir de mourir qui s'est d'ailleurs manifesté avant l'entrée par une tentative de suicide. Les coenestopathies sont nombreuses.

Les divers traitements tentés jusqu'à ce jour : cures de neuroleptiques, électrochocs, insuline, psychobiase, n'ont pas apporté d'amélioration durable.

Une encéphalographie gazeuse n'a pas révélé d'anomalies.

Le traitement de Niamide est commencé le 9 novembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg du cinquième au douzième jour ;
- 200 mg du treizième au vingtième jour ;
- 250 mg ensuite jusqu'au trentième jour ;
- 200 gouttes de Mopazine sont dès le début associées à ce traitement.

L'amélioration lente et progressive a débuté à la troisième semaine de traitement, pour devenir manifeste après un mois de traitement. Le traitement est à ce moment bassé à 200 puis 150 mg par jour. Les manifestations hypochondriaques furent les premières à disparaître, puis le retour de l'appétit et du sommeil survinrent en même temps que disparaissait l'inhibition. Après un mois et demi de Niamide, la malade se lève, parle à nouveau, sourit, fait son lit et sa toilette seule. L'amélioration se poursuit progressivement depuis.

Au cours de ce traitement :

- Le diabète a été compensé et la glycémie normalisée avec deux comprimés de glucidoral par jour.
- Le pouls, la tension artérielle, la température sont restés parfaitement stables.
- Les examens pratiqués : urée sanguine et cytochimie urinaire à trois reprises, hémogramme à deux reprises au cours du traitement n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- α temporo-occipital à 11-12 c/s, d'amplitude moyenne et de morphologie instable qu'intriquent d'assez nombreuses fréquences θ et de courts potentiels pointus ;
- pas de sensibilité anormale lors de l'hyperpnée ;
- indifférence à la stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé de contrôle avant traitement :

- aspect sensiblement comparable ;
- à signaler quelques rythmes rapides plus nombreux que précédemment et un entraînement plus marqué à la stimulation lumineuse intermittente.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- même aspect.

Quatrième tracé après une semaine de traitement :

- malade beaucoup plus contractée, d'où de nombreuses surcharges myographiques ;
- apparaît un peu moins irritatif.

Cinquième tracé après trois semaines de traitement :

- même aspect.

OBSERVATION N° 10

Madame Pou... Augustine, cinquante-quatre ans

Entre à l'hôpital le 4 janvier 1960.

Il s'agit d'une psychose intermittente à forme dépressive qui a fait de nombreux séjours à l'hôpital depuis 1941. Les accès dépressifs qui se rapprochaient ces dernières années, ont fait place à un « état chronique » qui évolue depuis un an environ, avec tristesse, fatigabilité, découragement.

L'insomnie est habituelle. Des idées de suicides ont été manifestées mais il n'y a jamais eu de tentative.

La malade est mise en traitement au Niamide le 7 janvier 1960 :

- 50 mg pendant deux jours ;
- 100 mg pendant deux jours ;
- 150 mg ensuite.

Il est continué pendant cette période 150 mg par jour de Lévipromazine qu'elle prenait déjà depuis quelques semaines.

La deuxième semaine de traitement a apporté des manifestations d'anxiété avec levée de l'inhibition motrice, déambulations, inquiétude vague.

L'amélioration débute dans le courant de la troisième semaine : retour de l'appétit, du sommeil. Au vingtième jour, la malade s'occupe, va travailler en atelier. Les manifestations anxieuses disparaissent vers le vingt-cinquième jour. Les troubles dépressifs, le pessimisme, l'inquiétude ont totalement disparu après un mois de traitement.

La surveillance quotidienne du pouls, de la tension artérielle, de la température n'a montré aucune instabilité.

Les examens biologiques pratiqués (urée sanguine, hémogramme, cytochimie urinaire) à deux reprises au cours du traitement n'ont donné aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- α à 9-10 c/s de moyenne amplitude, instable et irrégulier, légèrement pointu ;
- réaction d'arrêt médiocre à l'ouverture des yeux ;
- pas de modifications notables lors de l'hyperpnée ;
- entraînement limité et inconstant sous stimulation lumineuse intermittente ;
- quelques fréquences θ disséminées et de très courts potentiels pointus.

Deuxième tracé après huit jours de traitement :

- même aspect électrique.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- légère multiplication des rythmes rapides.

OBSERVATION N° 11

Madame Ra... Elise, cinquante-deux ans

Entre à l'hôpital le 14 novembre 1959. C'est une psychose maniaque dépressive qui a présenté de nombreux accès dépressifs antérieurement traités habituellement par électro-chocs.

A l'entrée, elle présente un état de tristesse passive avec inhibition psychomotrice, fatigue, insomnie, quelques préoccupations hypochondriaques, de vagues idées mélancoliques, un semi-mutisme.

Le traitement de Niamide est commencé le 20 novembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au douzième jour ;
- 200 mg jusqu'au vingt-deuxième jour ;
- 250 mg ensuite.

Le retour du sommeil apparaît vers le huitième jour, en même temps que cède l'inhibition, le désir d'activité coïncidant avec l'apparition d'un état anxieux net. Cet état persiste jusqu'à la troisième semaine où le Niamide est augmenté, en

même temps qu'on y adjoint 100 mg de Lévopromazine pour calmer l'anxiété et un peu de vitamine B6 intramusculaire. L'amélioration est dès lors rapide, le fond de tristesse, de pessimisme, l'anxiété cèdent, et au trentième jour le traitement peut être diminué progressivement pour être arrêté au quarante-cinquième jour. Vers le trente-cinquième jour, est apparu un léger état d'excitation de type hypomaniaque sans troubles du sommeil et qui s'est rapidement atténué. La sortie a eu lieu le 19 janvier 1960.

Au cours du traitement, la surveillance quotidienne du pouls, de la tension artérielle, de la température n'a montré aucune tendance à l'instabilité.

Les examens biologiques pratiqués (urée sanguine, glycémie, cytochimie urinaire, hémogramme) à deux reprises au cours du traitement n'ont pas subi de variations notables.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- malade indocile, très difficile à enregistrer ;
- tracé mal synchronisé, instable et irrégulier, sans α bien individualisé ;
- nombreuses surcharges myographiques ;
- pas d'entraînement sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après douze jours de traitement :

- même aspect.

Troisième tracé après un mois de traitement :

- malade plus tendue. Surcharges myographiques subcontinues.

OBSERVATION N° 12

Monsieur Bau... Cyprien, soixante-quinze ans

Entré à l'hôpital le 28 juin 1959. Il présente une psychose de la sénilité à forme de syndrome mélancolique délirant. Les antécédents relèvent d'un déséquilibre psychique constitutionnel, avec éthylisme chronique. La détérioration intellectuelle est importante. Les idées délirantes sont assez pauvres, à thème mélancolique avec auto-accusation, idées de damnations, des idées de suicides existent. Le tout est exprimé sur un mode stéréotypé. La mimique est pauvre, le facies inexpressif, les mouvements rares et lents. L'insomnie est totale.

Le traitement de Niamide est commencé le 10 octobre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième et troisième jour ;
- 150 mg du quatrième au douzième jour ;
- 200 mg du treizième au trentième jour ;
- 250 mg du trentième au quarante-cinquième jour.

A partir du vingtième jour, un peu de Lévopromazine fut associée à ce traitement.

Le malade ne fut à aucun moment influencé par la thérapeutique. Les idées délirantes, l'inactivité demeurèrent. Il n'apparut pas non plus d'anxiété même aux

doses élevées. Après quarante-cinq jours, le traitement a été baissé progressivement puis arrêté.

Pendant cette période, la tension artérielle, le pouls, la température, mesurés chaque jour, restèrent stables. L'urée sanguine, la glycémie, les électrophorèses des protéines sériques, les examens cytochimiques des urines ne montrèrent pas de variations notables.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- tracé mal synchronisé assez rapide ;
- réaction d'arrêt acceptable à l'ouverture des yeux ;
- pas de modifications lors de l'hyperpnée ni sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé de contrôle avant traitement :

- existence d'un α à 9 c/s de faible amplitude et de morphologie labile, s'effaçant mieux à l'ouverture des yeux.

Troisième tracé, deux heures après prise orale de 50 mg de Niamide :

- α un peu moins actif ;
- même aspect par ailleurs.

Quatrième tracé après cinq jours de traitement :

- pas de modifications notables.

Cinquième tracé après deux semaines de traitement :

- tracé moins bien synchronisé, un peu plus sensible à l'hyperpnée.

Sixième tracé après un mois de traitement :

- l'électrogénèse a tendance à demeurer mal synchronisée.

OBSERVATION N° 13

Madame Si... Marie-Reine, trente-huit ans

Entre à l'hôpital le 10 décembre 1959, sixième séjour pour une psychose intermittente à forme dépressive.

A son entrée, très déprimée, elle pleure sans arrêt, se plaint d'être très fatiguée, s'accuse de mal faire son travail, voudrait mourir. Elle vient de tenter de se noyer dans un lavoir. Consciente de son état, elle s'inquiète de ses enfants. Son état physique est médiocre.

Le traitement de Niamide est commencé le 12 décembre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième et troisième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au seizième jour ;
- 200 mg ensuite.

Dès le début, 200 mg de Lévipromazine sont ajoutés pour prévenir les réactions d'anxiété.

Le retour du sommeil est précoce dès la première semaine ; la malade dort beaucoup dans la journée également. L'appétit est bon. Après quinze jours de

traitement, on note la disparition de la tristesse, des idées mélancoliques. Progressivement reviennent ensuite l'intérêt, la conversation, le sourire. Après trois semaines de traitement, la malade se lève, s'occupe activement, est gaie de nouveau.

Le traitement sera diminué après six semaines et la malade sort le 5 février 1960.

Au cours de cette période, il n'a été relevé aucune tendance à l'instabilité du pouls, de la température, de la tension artérielle, mesurés quotidiennement. Les examens biologiques (urée et glycémie, hémogramme, examen cytologique et chimique des urines) pratiqués à deux reprises n'ont pas montré de modifications notables.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- tracé de repos mal synchronisé, où l' α , à 9-10 c/s, est intriqué d'assez nombreuses fréquences θ ;
- réaction d'arrêt satisfaisante à l'ouverture des yeux ;
- rien de notable lors de l'hyperpnée ni sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé au dixième jour de traitement :

- pas de modifications notables.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- même aspect.

OBSERVATION N° 14

Madame Clo... Léa, cinquante-six ans

Entre dans le service le 30 décembre 1959. Psychose intermittente à forme dépressive. L'accès présent est de développement récent.

A l'entrée, l'anxiété est vive avec agitation, gémissements, pleurs, insomnie, cœnestopathies multiples, sentiment d'incurabilité, dégoût de la vie.

Le traitement de Niamide débute le 7 janvier 1960 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg du cinquième au huitième jour ;
- 200 mg du huitième au quinzième jour ;
- puis 250 mg...

A ce traitement, 150 mg de Lévopromazine sont ajoutés à titre d'anxiolytique.

Les quinze premiers jours ne montrèrent pas de modifications de l'état maladif. Progressive pendant la troisième semaine, l'amélioration est très rapide à partir du vingtième jour où disparaissent toutes les préoccupations en même temps que réapparaissent le sommeil, l'appétit, le dynamisme et l'activité. Le traitement est baissé progressivement à partir du vingt-troisième jour, l'état reste excellent et les troubles n'ont pas réapparu.

Au cours du traitement, le pouls, la tension artérielle, la température sont restés stables. Les examens de laboratoire pratiqués à deux reprises (urée sanguine, hémogramme, cytochimie urinaire) n'ont pas montré de modifications notables.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- α temporo-occipital à 8 c/s de moyenne amplitude, arciforme, s'effaçant correctement à l'ouverture des yeux ;
- pas de sensibilité anormale lors de l'hyperpnée.
- indifférence à la stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après huit jours de traitement :

- malade plus tendue, d'où des surcharges myographiques plus nombreuses :
- α un peu moins ample.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- α légèrement plus ample que précédemment ;
- réponses un peu plus pointues sous stimulation lumineuse intermittente.

OBSERVATION N° 15

Mademoiselle Ru... Alia, cinquante-neuf ans

Entre le 29 avril 1959 dans le service, pour la cinquième fois, chaque séjour étant motivé par un état mélancolique délirant.

L'accès actuel évolue depuis plusieurs mois. L'aspect est figé, la mimique douloureuse, les pleurs fréquents. La malade se plaint de troubles de la mémoire, d'insomnie, exprime des auto-accusations de vagues idées de persécution. Possède la certitude intuitive de sa mort prochaine, punition de ses fautes.

Après échecs de tentatives de traitement par cures de neuroleptiques, puis Tofranil, la malade est mise au Niamide le 27 novembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg jusqu'au dixième jour ;
- 200 mg du dixième au quinzième jour ;
- 250 mg ensuite.

150 mg de Lévipromazine sont adjoints à ce traitement et, à partir du trentième jour, deux injections intramusculaires par jour de vitamine B6.

Il n'a pas été obtenue de sédation importante des troubles, et après quarante jours d'essai, le Niamide est diminué puis arrêté, une cure d'insuline entreprise. Il n'y eut pas de réactions secondaires pendant cette période : le pouls, la température, la tension artérielle sont restés stables.

Les examens de laboratoire : urée et glycémie, hémogramme, cytochimie urinaire, n'ont pas montré de modifications notables.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- α temporo-occipital à 9 c/s assez ample, un peu pointu, intriqué de quelques fréquences θ et de quelques éléments aigus ;
- réaction d'arrêt satisfaisante à l'ouverture des yeux ;
- pas de modifications lors de l'hyperpnée ;
- indifférence à la stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après huit jours de traitement :

- l' α apparaît un peu moins ample ;
- apparition de rythmes rapides plus nombreux que précédemment ;
- pas d'autres modifications.

Troisième tracé après trois semaines de Niamide :

- potentiels pointus plus nombreux et quelques bradyrythmes plus lents ;
- même aspect par ailleurs.

OBSERVATION N° 16

Madame Va... Valentine, soixante-quatre ans

Entre dans le service le 15 décembre 1959. Cette malade a déjà été hospitalisée il y a vingt-sept ans pour un état de déséquilibre psychique avec troubles du caractère.

À son entrée, elle présente un état de dépression évoluant depuis de nombreux mois, avec réactions hypochondriaques multiples, insomnie, inactivité, gémissements, plaintes, revendications perpétuelles. L'état général est médiocre, l'examen retrouve une arthrose douloureuse de la hanche gauche, d'apparition ancienne.

Le traitement de Niamide est commencé le 22 décembre 1959 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième et troisième jour ;
- 150 mg jusqu'au huitième jour ;
- 200 mg ensuite.

Il y est associé 150 mg de Lévopromazine.

Les quatre premières semaines n'apportèrent pas d'amélioration clinique.

À partir du trentième jour, on note des modifications du comportement : retour du sommeil, de l'appétit, du sourire. Disparition des gémissements, des troubles hypochondriaques, reprise d'une occupation dans la journée.

Les seuls troubles persistants sont les douleurs de la hanche qui apparaissent très justifiées et pour lesquels un traitement est entrepris.

Le traitement est baissé progressivement jusqu'à une dose d'entretien de 100 mg de Niamide par jour. Les troubles dépressifs n'ont pas réapparu. Pendant cette période : pouls, tension artérielle, température sont restés stables. Les urées sanguines, les glycémies et examens cytochimiques des urines n'ont pas montré de modification notable.

L'étude des traces électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- α à 10 c/s, abondant, un peu pointu, présentant des ébauches de fuseaux ;
- réactions d'arrêt positive à l'ouverture des yeux ;
- rien de notable lors de l'hyperpnée ;
- entraînement assez étendu sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après huit jours de traitement :

- α moins abondant et moins ample, non activé par l'hyperpnée ;
- indifférence à la stimulation lumineuse intermittente.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- tracé un peu plus actif avec assez nombreux rythmes rapides ;
- légère activation lors de l'hyperpnée ;
- entraînement plus étendu sous stimulation lumineuse intermittente.

OBSERVATION N° 17

Madame Lu... Marie, quarante-cinq ans

Entre à l'hôpital le 2 janvier 1959 pour un état dépressif ayant débuté il y a trois mois. Cet accès survient sur un état névrotique à manifestations multiples qui s'est aggravé récemment.

La malade pleure, se plaint d'insomnie rebelle, est triste, ne peut faire son travail. Les préoccupations physiques sont multiples : sensations d'étouffement, palpitations, bourdonnements d'oreille, impression de tête vide avec résonance des bruits extérieurs. Des crises pithiatiques avec chute, cris, tremblements, sanglots surviennent depuis quelques semaines. Il existe des troubles neuro-végétatifs importants.

Le traitement de Niamide est commencé le 4 décembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au 4 janvier 1960 ;
- 200 mg ensuite.

A ce traitement sont ajoutés 100 mg de Chlorpromazine par jour et à titre d'hypnotique du Phénergan et du Nembutal.

Pendant les trois premières semaines, il n'y eut pas d'amélioration nette. Celle-ci se manifeste nettement après trente jours de traitement : disparition des troubles hypochondriaques, des plaintes habituelles ; la malade se montre plus gaie.

Au quarante-cinquième jour, on commence de baisser le traitement, la malade va bien, les troubles ont disparu, à l'exception d'une petite anxiété vespérale qui lui fait craindre l'insomnie. Insomnie qui a d'ailleurs disparu après un mois de traitement. La sortie est faite le 6 février 1960.

Au cours du traitement, la mesure quotidienne de la tension artérielle, du pouls, de la température n'a montré aucune tendance à l'instabilité.

Les examens de laboratoire : mesure de l'urée sanguine, la glycémie, l'examen cytochimique des urines, pratiqués à deux reprises, n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- tracé instable et irrégulier, formé d'un α à 9 c/s, mal synchronisé, peu ample, qu'intriquent quelques bradyrythmes ;

- réactions d'arrêt satisfaisante à l'ouverture des yeux ;
- légère activation lors de l'hyperpnée ;
- pas d'entraînement à la stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après dix jours de traitement :

- α plus abondant et plus ample, quelques courts potentiels pointus disséminés ;
- sensibilité exagérée lors de la stimulation lumineuse intermittente.

Troisième tracé après vingt-cinq jours de traitement :

- légère recrudescence au repos des potentiels pointus ;
- sensibilité toujours exagérée à l'ouverture des yeux.

OBSERVATION N° 18

Madame Cor... Marie, quarante-neuf ans

Entre à l'hôpital le 10 décembre 1959 pour un état dépressif de l'involution évoluant depuis quelques mois. Tristesse, réponses rares et à voix basse, inactivité totale, la malade ne se sent pas la force de sortir de son lit, se plaint d'un sentiment d'angoisse permanent.

Le traitement institué comportera dès le début l'association de 200 mg de Lévo-promazine pour calmer l'anxiété, de six séances d'électronarcose sous anesthésie et curarisation, de Niamide commencé le 12 décembre 1959 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg ensuite.

L'action conjuguée de ce traitement amène à partir du quinzième jour la disparition rapide des troubles. Reprise de l'activité, du sommeil, disparition de la tristesse, enfin sédation des phénomènes d'anxiété.

La guérison se maintenant, la malade sort le 30 janvier 1960.

Au cours du traitement, la surveillance quotidienne du pouls, de la tension artérielle, de la température n'a enregistré aucune tendance à l'instabilité. Les examens de laboratoire pratiqués : urée et glycémie, cytochimie urinaire, à deux reprises, n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé de repos avant traitement :

- rythme de base constitué d'un α temporo-occipital à 10 c/s intriqué d'assez nombreuses fréquences θ et de quelques courts potentiels pointus, s'effaçant correctement à l'ouverture des yeux ;
- pas de sensibilité anormale lors de l'hyperpnée ni sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé après dix jours de traitement :

- α un peu moins ample. Rythmes rapides un peu plus nombreux. R.A.S. par ailleurs.

Troisième tracé après vingt jours de traitement :

- multiplication des potentiels pointus ;
- réaction d'arrêt moins bonne ;
- aspect plus irritatif, notamment sous stimulation lumineuse intermittente.

Quatrième tracé après un mois de traitement :

- tracé de repos plus dysrythmique par l'apport de fréquences θ d'aspect irrégulier.

OBSERVATION N° 19

Madame Ri... Blanche, soixante-trois ans

Entre à l'hôpital le 8 janvier 1960 pour la troisième fois depuis 1952. Il s'agit d'une psychose délirante persécutive avec actuellement épisode mélancolique anxieux : auto-accusations, idées de ruine, d'indignité, désir de la mort. Les idées délirantes de persécution sont vécues sur le mode mélancolique : on la poursuit, on l'espionne, mais ses ennuis sont mérités, elle n'est pas digne d'être à l'hôpital, elle devrait être en prison.

L'insomnie est totale depuis deux semaines environ, qu'évolue l'état progressif, malgré la prise de nombreux hypnotiques.

Le traitement de Niamide est mis en route le 9 janvier 1960 :

- 50 mg le premier jour ;
- 100 mg le deuxième et troisième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au dixième jour ;
- 200 mg ensuite du dixième au vingtième jour ;
- 250 mg ensuite.

100 mg de Lévipromazine sont associés à ce traitement et, à partir du vingtième jour, deux piqûres intramusculaires de Bécilan.

Après trente jours de traitement, il n'a pas été observé de modifications importantes de l'état maladif. Au cours du traitement, le pouls, la tension artérielle, la température, mesurés quotidiennement, n'ont montré aucune tendance à l'instabilité.

Les examens : urée sanguine, glycémie, cytochimie urinaire, n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électro-encéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- tracé dysrythmique où l' α mal synchronisé est intriqué d'assez nombreux bradyrythmes et de potentiels aigus ;
- réaction d'arrêt positive à l'ouverture des yeux ;
- quelques éléments à pente raide, disséminés ou en courtes bouffées ;
- pas de sensibilité notable aux épreuves habituelles.

Deuxième tracé au huitième jour de traitement :

- α un peu plus abondant, mais aspect comparable au repos ;
- pas de changement sous stimulation lumineuse intermittente.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- de nouveau le tracé apparaît plus irritatif et la malade plus tendue ;
- sensibilité plus marquée sous stimulation lumineuse intermittente.

OBSERVATION N° 20

Madame Co... Marie-Thérèse, trente-cinq ans

Entra dans le service le 11 janvier 1960 pour la deuxième fois. Elle présente un état mélancolique anxieux avec agitation, sentiment de culpabilité, auto-accusations imprécises, anxiété vive avec inquiétudes familiales; crainte de la mort de ses enfants en punition de ses fautes, croit qu'on va mettre son époux en prison.

Les troubles du sommeil sont fréquents : insomnie et cauchemars.

Le facies est tendu, douloureux, l'oméga mélancolique marqué.

Le traitement de Niamide débute le 12 janvier 1960 :

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg jusqu'au huitième jour ;
- 200 mg jusqu'au quinzième jour ;
- 250 mg ensuite.

On adjoint à ce traitement 150 mg de Lévopromazine pour calmer l'anxiété.

La deuxième et la troisième semaine du traitement sont marquées par une exacerbation de l'anxiété et des préoccupations ; au vingtième jour, est notée la reprise d'une certaine activité, la malade se lève, s'habille, fait sa correspondance mais reste aussi préoccupée. Deux piqûres par jour de vitamine B6 sont associées.

L'amélioration est dès lors progressive et nette au trentième jour, tous les troubles mélancoliques ont disparu. La malade dort bien, est active, gaie, critique les troubles qu'elle a présentés.

Le traitement est diminué à partir du trente-deuxième jour pour une dose d'entretien de 150 mg.

Pendant cette période, on n'a noté aucune instabilité de la tension artérielle, du pouls, de la température mesurés quotidiennement.

Les examens du laboratoire (urée sanguine, glycémie, hémogramme, cytochimie urinaire) n'ont montré aucune modification notable.

L'étude des tracés électroencéphalographiques a donné les résultats suivants :

Premier tracé avant traitement :

- α à 9 c/s, instable, s'effaçant à l'ouverture des yeux, qu'intriquent d'assez nombreuses fréquences θ et quelques potentiels pointus ;
- ici et là quelques fréquences pointe-onde plus ou moins dégradées en courtes bouffées, qui vont se multiplier en proportion modérée lors de l'hyperpnée et sous stimulation lumineuse intermittente.

Deuxième tracé au huitième jour de traitement :

- l' α apparaît mieux synchronisé. Les éléments lents sont moins nombreux ;
- par contre, la sensibilité à la stimulation lumineuse intermittente n'est pas modifiée.

Troisième tracé après trois semaines de traitement :

- le tracé apparaît un peu plus instable ;
- la sensibilité subsiste.

OBSERVATION N° 21

Monsieur Ba... Raymond, trente-cinq ans

Entre le 21 décembre 1959. Il s'agit d'une psychose intermittente à forme mélancolique ayant déjà nécessité de nombreux placements. Le début de l'accès remonte à quelques jours. Le malade se plaint de ne plus pouvoir travailler. Anxieux, tracassé, il a peur d'être poussé à faire du mal, se dit obsédé par l'idée de se détruire avec ses enfants (il s'est déjà ouvert la trachée lors d'un accès précédent).

Est également préoccupé sur le plan matériel et professionnel : se juge incapable de tenir sa ferme, auto-accusations sur ce thème.

Est insomniaque.

Le traitement de Niamide est commencé le 23 décembre 1959.

- 50 mg le premier et deuxième jour ;
- 100 mg le troisième et quatrième jour ;
- 150 mg ensuite jusqu'au huitième jour ;
- 200 mg ensuite.

L'amélioration débute vers le quinzième jour. Disparition des idées mélancoliques et des préoccupations. Ce malade demande à reprendre une activité et travaille avec efficacité dans le service, puis revient le sommeil. Au trentième jour de traitement tous les troubles mélancoliques ont disparu, le malade est gai, actif, critique les troubles qu'il a présentés, demande à sortir.

Le traitement est baissé progressivement, l'état de guérison se maintient, la sortie est envisagée. Il n'a été noté pendant cette période aucune instabilité du pouls, de la tension artérielle, de la température mesurées chaque jour. Les examens biologiques, urée, glycémie, électrophorèse des protéines sériques, l'examen cytochimique des urines n'ont subi aucune variation notable.

OBSERVATION N° 22

Monsieur Le... Henri, trente et un ans

Entre à l'hôpital le 10 décembre 1959. Il s'agit d'une psychose maniaco-dépressive. Le malade a présenté trois mois auparavant un état d'excitation hypomaniaque qui a été traité par les neuroleptiques.

À son entrée, il se présente déprimé, anxieux, fatigué. Il ne dort plus, se sent incapable de travailler, éprouve un sentiment de tristesse, d'abandon, de solitude. Se juge incurable et condamné à une hospitalisation à vie.

Le traitement de Niamide est commencé le 14 décembre 1959.

- 50 mg le premier jour ;
- 150 mg à partir du deuxième jour.

Il y est associé 50 mg de Létopromazine par jour pour calmer l'anxiété qui reste vive les premières semaines.

Au vingtième jour, on note le début d'une amélioration qui sera dès lors rapide. Le malade s'intéresse à nouveau à ses camarades, à la vie du service, voudrait reprendre son travail. La tristesse, le sentiment d'incapacité ont totalement disparu. Le sommeil est bon de nouveau.

La sortie est faite le 4 février 1960.

Au cours du traitement il n'a pas été noté d'instabilité du pouls, de la tension artérielle, de la température, mesurés quotidiennement. Les examens d'urée, la glycémie, l'examen cytochimique des urines n'ont montré aucune modification notable.

OBSERVATION N° 23

Monsieur Ma... Jean, quarante-huit ans

Entre à l'hôpital le 21 juin 1958 pour un état mélancolique anxieux évoluant depuis plusieurs mois, et réactionnel à un changement de situation et de résidence. On relève chez cet anxieux de fond un épisode dépressif trois ans auparavant.

À l'entrée, existe un état d'abattement profond avec douleur morale, dégoût de la vie, idées de suicide exprimées. L'insomnie est habituelle, l'anxiété vive, les troubles cénesthésiques fréquents, le moindre bruit mal supporté.

Le malade soumis successivement sans qu'une amélioration durable soit obtenue à une cure d'électro-chocs, puis Insuline-Psychobiase, enfin cure prolongée de Largactil et mératran.

Le traitement de Niamide est commencé le 3 juin 1959 en montant très progressivement (de 25 mg par jour) jusqu'à une dose quotidienne de 125 mg. Après un mois de traitement sans amélioration, celui-ci est interrompu quelques jours. Puis repris le 15 juillet 1959 et monté (de 25 mg par jour) à 150 mg par jour. Au cinquième jour apparaissent des vomissements alimentaires qui disparaissent par adjonction de 25 mg de Largactil par jour.

L'amélioration débute à la troisième semaine. Très nette à la quatrième semaine où sont notés : la disparition de l'inhibition, de la douleur morale puis des troubles cénesthésiques. Le malade s'occupe à nouveau, il reste toutefois un peu insomniaque et anxieux. L'amélioration se poursuit progressivement, la dose de Niamide peut être baissée sans reprise des troubles et arrêtée. La sortie est faite le 4 septembre 1959. Il n'y a pas eu de rechute. Pendant la durée du traitement : pouls, tension artérielle, température sont restés stables.

Les examens du laboratoire pratiqués à quatre reprises (électrophorèse des protéines sériques, urée et glycémie, hémogramme, cytochimie urinaire) n'ont pas montré de modifications notables.

DÉDUCTIONS CONCERNANT L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU NIAMIDE

Sur les 23 états dépressifs que nous avons traités, 18 ont présenté des modifications favorables de leur tableau clinique et parmi ceux-ci 15 malades ont vu disparaître totalement les troubles qu'ils présentaient, 2 furent très notablement améliorés. Nous ne retiendrons pas dans cette étude thérapeutique l'observation n° 18 où le traitement comporta dès le début de l'association au Niamide, six séances d'électronarcose.

L'activité nous est apparue inégale selon les formes étiologiques des états dépressifs et selon le terrain sur lesquels ils survenaient, ces faits permettant déjà de tirer quelques conclusions générales quant aux indications du Niamide. Ce premier bilan, ne tenant compte que du petit nombre de malades traités, reste donc schématique et très incomplet.

Le mode de classement qui nous a semblé le mieux correspondre aux évolutions et à la réactivité aux thérapeutiques comprend :

- DANS UN PREMIER GROUPE, les accès dépressifs ou mélancoliques intermittents survenant :

- soit au cours d'une psychose intermittente à forme dépressive ;
- soit au cours d'une psychose maniaco-dépressive.

Dans ce groupe, nous rangeons également les dépressions réactionnelles.

Une notion commune réunit ces diverses formes étiologiques : leur caractère d'épisode, l'absence de chronicité habituelle au début de leur évolution tout au moins, et la déduction thérapeutique : le traitement vise à écourter l'accès, à en raccourcir l'évolution qui, dans les cas favorables, ne se compte plus en mois mais en semaines. De plus, la sédation des troubles, le retour à la normalité peut être suivi sans inconvénients de l'arrêt du traitement.

Les résultats du traitement au Niamide furent excellents dans ce groupe.

Sur 12 malades traités (*obs. n^{os} 1, 2, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23*) :

- la guérison complète de l'accès fut obtenue 11 fois ;
- le seul échec (*obs. n^o 15*) concerne un malade qui avait présenté déjà quatre états mélancoliques. L'accès actuel évolue depuis près d'un an sans qu'aucune autre thérapeutique l'ait influencé.

• DANS UN DEUXIÈME GROUPE, nous avons rangé les états dépressifs et mélancoliques de l'involution et de la sénescence : sur ces états où la tendance à la chronicité est habituelle, ce fait exigeant sinon la permanence du traitement, du moins un traitement prolongé, l'effet thérapeutique fut variable.

Sur 5 malades traités (*obs. n^{os} 3, 7, 8, 9, 12*) :

- 2 présentèrent une disparition de tous les troubles (*obs. n^{os} 3, 8*) ;
- 2 autres ont présenté une amélioration très nette et durable (*obs. n^{os} 7, 9*) ;
- 1 enfin ne fut pas influencée par le traitement (*obs. n^o 12*).

Il semble bien ici que l'état intellectuel du malade ait une influence sur la réactivité au traitement. En effet, le malade qui ne fut pas influencé par la thérapeutique présentait une détérioration mentale importante ; chez les 2 malades qui présentèrent une amélioration, on note des signes d'affaiblissement intellectuel ; les malades qui ont guéri avaient par contre un fond mental intact.

• DANS UN TROISIÈME GROUPE, nous rangeons les états dépressifs survenus sur un terrain psycho-névrotique ancien.

Sur 3 malades traités :

- 2 résultats furent favorables (*obs. n^{os} 16 et 17*) ;
- 1 échec (*obs. n^o 5*).

• DANS LE DERNIER GROUPE, 2 malades furent mises en traitement de Niamide pour un épisode dépressif survenant au cours d'une psychose chronique :

- 1 état dépressif atypique chez une schizophrène : qui fut peu influencé par le traitement (*obs. n^o 4*) ;
- 1 état mélancolique chez une malade atteinte d'une psychose délirante chronique et qui ne donna pas d'amélioration (*obs. n^o 19*).

MODE DE RÉPONSE AU TRAITEMENT

Il existe, avant que soit obtenue la réponse thérapeutique, une période latente dont la durée est variable. C'est généralement entre le quinzième et le trentième jour que l'amélioration se manifeste. Elle se fait par étapes et la disparition totale des troubles est obtenue, lorsque le résultat est favorable, après une durée de traitement qui le plus souvent se situe à vingt jours environ. Les premiers signes de cet effet sont parfois nets dès le dixième à quinzième jour, la normalisation étant alors généralement obtenue dans les huit jours qui suivent, parfois au contraire la réponse est plus tardive et il faut attendre un mois de traitement pour affirmer la guérison.

Cette période latente qui n'est pas forcément silencieuse comme nous le verrons, ne permet pas de préjuger de l'efficacité du traitement.

D'une façon générale, la période latente est plus courte dans les formes intermittentes des états dépressifs : huit à quinze jours. Dans les dépressions névrotiques et de l'involution, elle atteint facilement trois semaines à un mois et l'amélioration est également moins rapide, plus progressive.

Les progrès, réalisés au cours du traitement, sont eux-mêmes échelonnés dans le temps et inégalement influencés sont les symptômes.

Le premier élément du tableau clinique à se modifier est l'adynamie, l'inhibition psychomotrice. Cet effet, parfois très précoce, se manifeste par le besoin d'activité, le désir qu'éprouvent les malades de se lever, de s'occuper. Concurrément s'effectue le retour du sommeil, de l'appétit.

Puis cède l'indifférence, le désintérêt apparent. Le malade commence à s'intéresser aux nouvelles venant de sa famille, reprend la correspondance qu'il ne se sentait pas capable de faire auparavant. En même temps, il noue des relations avec ses compagnons de chambre, recherche la conversation des infirmières et des médecins. Le pessimisme s'atténue. Le doute, la perplexité concernant en particulier le pronostic de la maladie persistent encore et le malade demande à

être rassuré, va au-devant de la psychothérapie la plus simple, dans cette période où elle est aussi la plus utile. Les travaux les plus automatisés par l'habitude (tricot chez les femmes par exemple) constituent de précieux auxiliaires au traitement.

A ce moment, les idées délirantes, si elles ont existé, ont complètement disparu. Les progrès sont très rapides et l'inversion de l'humeur, parfois même une certaine euphorie, s'observent rapidement.

La guérison est obtenue.

Nous n'avons pas évoqué ici l'action du traitement sur les manifestations anxieuses. En effet, nous nous devons d'évoquer ce problème au chapitre des :

MANIFESTATIONS SECONDAIRES

Il est apparu de façon très fréquente, dès la première semaine du traitement, une exacerbation de l'anxiété manifestée par des cauchemars, une certaine agitation avec instabilité motrice, déambulations, extériorisation plus marquée des idées délirantes.

Cet état, joint à la disparition de l'inhibition psychomotrice, pourrait favoriser la réalisation d'idées de suicide par exemple. Aussi ce fait nous a-t-il amené à augmenter la surveillance clinique des malades en traitement, à modifier notre posologie, à envisager diverses associations visant à diminuer les réactions anxieuses, mesures qui se révélèrent efficaces.

L'état d'anxiété s'atténue généralement dès la reprise des relations sociales.

- Il ne semble pas que le Niamide ait une action propre sur le sommeil, en particulier les prises vespérales du médicament n'ont jamais empêché le retour, d'ailleurs souvent précoce du sommeil.
- De même, nous n'avons jamais observé de troubles de type atropinique ni sécheresse des muqueuses, ni troubles de l'accommodation, ni vertiges.
- Pas de troubles cutanés non plus.
- Deux malades ont présenté dans les premiers jours du traitement quelques épigastalgies, après prise du médicament. Dans ces deux cas, les douleurs ont disparu en quarante-huit heures sans aucun traitement.
- A deux reprises ont été observés des vomissements alimentaires qui ont cédé à l'association du traitement d'une petite dose de Chlorpromazine.

- Il n'y eut jamais d'autres troubles digestifs, en particulier pas d'ictères.
- Dans le domaine cardio-vasculaire, la surveillance quotidienne n'a jamais enregistré ni modifications du rythme ou de la stabilité du pouls, ni modifications de la tension artérielle.
- Enfin, nous n'avons observé ni tremblement, ni modification des réflexes ostéo-tendineux au cours du traitement.

Les examens de laboratoire pratiqués au cours des traitements ne montrèrent aucune action particulière du médicament :

- L'urée sanguine, mesurée chez 22 malades.
- La glycémie chez 13 malades.
- L'examen cytologique et chimique des urines chez 22 malades.
- L'électrophorèse des protéines sériques chez 5 malades.
- Les hémogrammes chez 14 malades.

Ces examens pratiqués tous au moins à deux reprises, à plusieurs semaines d'intervalle, ne montrèrent jamais de modifications pathologiques.

POSOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT

La dose maximum que nous avons utilisée fut de 250 mg par jour. Il ne nous est pas apparu utile de dépasser cette dose. La plupart des malades influencés par le traitement le furent pour des doses de 150 mg à 200 mg par jour. Il nous a fallu par contre adapter au cours de l'expérimentation la conduite du traitement. Au début, le schéma thérapeutique que nous avons utilisé comportait approximativement :

- 50 mg de Niamide le premier jour ;
- 100 mg de Niamide le deuxième jour ;
- 150 mg de Niamide le troisième jour jusqu'au huitième jour.

Nous montions ensuite selon les résultats à 200 mg où nous restions à cette dose.

L'apparition d'états anxieux dès les premiers jours nous a conduit à modifier le schéma par une ascension plus lente des doses :

- 50 mg les premier et deuxième jours ;
- 100 mg les troisième et quatrième jours ;
- 150 mg ensuite jusqu'au douzième jour environ et éventuellement ;
- 200 mg à partir du treizième jour.

Une posologie plus progressive risquait de retarder l'effet curateur et ce dernier schéma nous a semblé diminuer le nombre et l'intensité des réactions anxieuses.

La posologie maximum est ensuite conservée jusqu'à la normalisation de l'état. Dans les formes aiguës, intermittentes, nous diminuons alors le traitement de 25 mg tous les deux jours jusqu'à l'arrêt. Dans les formes à tendances chroniques, un traitement d'entretien est continué à des doses allant de 50 à 150 mg par jour.

ASSOCIATIONS

Nous avons tenté diverses associations qui nous ont paru intéressantes :

LES NEUROLEPTIQUES

Par leur effet sédatif sur l'anxiété, se sont révélés très utiles. Nous avons particulièrement utilisé soit la Lévomépromazine, soit la Chlorpromazine. Les doses utiles ne semblent pas élevées (de 30 à 200 mg). Par contre, ils ne semblent pas accélérer l'effet curateur.

LA VITAMINE B 6

Nous avons associé au traitement, à trois reprises, après deux semaines de Niamide, de la vitamine B6 sous forme de 2 ampoules intramusculaires par jour. Une malade (*obs. n° 15*) ne fut pas influencée. Par contre, les deux autres malades (qui avaient déjà subi auparavant une cure de vitamine B6) guérirent. Il nous a semblé qu'il y avait là plus qu'une coïncidence et la synergie possible de ces deux médicaments serait intéressante à étudier de façon plus systématique.

LES ELECTRO-NARCOSES

Une de nos malades (*obs. n° 18*) dont nous avons éliminé l'observation dans notre étude des résultats, a subi concurremment au Niamide une série de 6 électro-narcoses. Celle-ci fut parfaitement supportée et suivie d'un mois de traitement au Niamide. La guérison s'étant parfaitement maintenue chez cette malade chronique, la sortie a été rendue possible.

ACTION DU NIALAMIDE SUR L'ÉLECTROGÉNÈSE CÉRÉBRALE

Les E.E.G. ont été pratiqués en éliminant au maximum les causes extérieures susceptibles d'influencer l'activité électrique du cerveau (tracés recueillis aux mêmes heures, absence d'association de barbituriques au traitement). Leur étude attentive permet de dégager quelques faits par comparaison avec les tracés pris avant traitement.

a) CHEZ 10 MALADES

Un tracé recueilli deux heures après prise orale de 50 mg de Nialamide ne montrait pas de modifications notables par rapport au tracé de repos du même jour.

b) CHEZ 20 MALADES

1° Le tracé recueilli entre le huitième et le dixième jour de traitement :

- ne montrait pas de modifications dans 7 cas ;
- dans 4 cas, il existe une activité α un peu plus abondante ; l'aspect général était instable ; les potentiels pointus un peu plus nombreux. Chez 1 malade, on notait l'apparition d'une sensibilité exagérée à la stimulation lumineuse intermittente ;
- chez 9 malades, on constatait une diminution d'amplitude de l'électrogénèse cérébrale avec un rythme α moins abondant et moins ample, existence d'une tendance à la désynchronisation ; l'aspect général était moins actif.

Au total :

- chez 4 malades, un aspect légèrement irritatif par rapport au premier tracé ;

- chez 16 malades : soit aucune modification, soit plus souvent une diminution de l'activité électrique, toutes les variations observées étant de très faible amplitude.

2° Les tracés recueillis à la troisième semaine de traitement montrèrent :

- chez 5 malades, un aspect comparable au tracé de repos pris avant le début du traitement ;
- chez 3 malades, persistait la diminution de l'activité électrique observée au huitième jour ;
- chez tous les autres malades, le tracé prenait une allure légèrement irritative : activation de l'électrogénèse avec α plus abondant et plus aigu, recrudescence des potentiels pointus et parfois sensibilité plus marquée à la stimulation lumineuse intermittente.

Les figures irritatives sont plus nettement marquées lorsqu'elles existent déjà sur le premier tracé.

Enfin, il apparaît que dans la majorité des cas on a pu observer l'existence de deux phases successives dans les modifications électro-encéphalographiques.

- Une première période, correspondant à la première semaine de traitement, où l'activité électrique se montre légèrement déprimée.
Sur le plan clinique, s'observent alors les manifestations d'anxiété signalées plus haut.
- Une deuxième phase où l'on remarque au contraire une activation de l'électrogénèse cérébrale, conjointement à l'amélioration clinique.

Mais il est des cas où cette concordance électro-clinique n'existe pas :

- malades dont les tracés successifs ne subirent pas de modifications notables ou subirent des modifications inverses et qui guérissent ;
- malades chez lesquels cette évolution électrique ne s'accompagna pas d'amélioration clinique.

D'une façon générale, le fait le plus notable reste le peu d'ampleur des modifications observées sur les tracés successifs.

CONCLUSIONS

Nous avons en vue d'étudier l'action anti-dépressive d'une nouvelle drogue : le Nialamide. L'expérimentation, conduite chez un petit nombre de malades (23 cas), a permis cependant de se rendre compte de données intéressantes.

- L'activité très réelle du produit utilisé, se manifestant après une latence de quinze à trente jours et portant principalement sur l'inhibition psycho-motrice, le sentiment d'impuissance, de découragement, puis la structure pessimiste de la pensée, souligne le grand intérêt de son emploi dans de nombreux syndromes dépressifs. Parmi ceux-ci, les résultats les meilleurs furent obtenus dans les formes intermittentes ou réactionnelles où la guérison a été obtenue dans la grande majorité des cas. Des améliorations intéressantes ont été observées dans les états dépressifs chroniques de l'involution ou de la sénilité, ainsi que dans les dépressions névrotiques.
- L'absence de toxicité, l'innocuité du produit qui ressortait déjà de l'expérimentale animale, a été confirmée par les études cliniques et biologiques pratiquées au cours des traitements. Il n'y eut jamais de relevé, aucun signe d'atteinte rénale, hépatique, cardio-vasculaire. Quelques troubles digestifs (épigastralgies, vomissements) ont été observés chez quelques malades au début du traitement. Ils ont disparu rapidement et n'ont jamais nécessité l'interruption de la médication.
- Cette tolérance apparaît en particulier un fait majeur pour le traitement des malades âgés chez lesquels les électrochocs sont contre-indiqués.
- L'étude des tracés électro-encéphalographiques a surtout montré le peu d'action du Nialamide sur l'électrogénèse cérébrale. En outre, le plus souvent, deux types d'action opposée ont été enregistrés, se succédant dans le temps :
 - action dépressive de l'activité électrique, dans la première semaine de traitement, correspondant à la période clinique d'anxiété ;

— action légèrement irritative après trois semaines de traitement, correspondant à la période clinique d'amélioration ;
sans qu'un parallélisme entre l'activité sur les tracés électriques et le succès thérapeutique ait pu être réellement mis en évidence.

• L'existence de manifestations anxieuses fréquemment rencontrées au début du traitement nous a conduit à une posologie plus étalée, et à l'utilisation d'associations de neuroleptiques. Ces associations n'ont pas accéléré les processus de guérison mais se sont révélées d'une utilité manifeste pour lutter contre les réactions anxieuses. Aussi les avons-nous par la suite utilisées systématiquement dans tous les cas où l'anxiété était importante et surtout où la réalisation d'idées de suicides pouvait être redoutée.

• Nous avons évoqué au chapitre des déductions thérapeutiques la chronologie des symptômes modifiés et l'influence inégale sur les signes de la série dépressive. Il est plus difficile d'interpréter le mode d'action, le mécanisme thérapeutique du produit. Ce qui est transformé avant tout et de façon dominante lorsque la réponse thérapeutique est positive, est le comportement du malade. A l'allure de passivité, à l'intériorisation de la pensée, au refus du contact font suite : la reprise des relations sociales, de l'activité, et ceci alors qu'existent encore, très vifs : la douleur morale, les idées délirantes, l'anxiété, le pessimisme. Cette période est très importante dans la conduite du traitement ; en effet, le contact y est possible, souvent même recherché par le malade qui traduit ses doutes, cherche à être rassuré, s'occupe. L'action sur l'humeur elle-même est bien plus tardive, le mécanisme de la guérison ne consiste donc pas dans une inversion de l'humeur, mais dans une réinsertion, une reprise du contact, une disparition de l'attitude de passivité.

Le Nialamide nous semble donc pouvoir occuper une place importante dans le groupe des nouveaux médicaments anti-dépressifs. La tolérance semble excellente, l'activité souvent nette, le maniement est aisé. Il serait souhaitable qu'une expérimentation plus étendue vienne se confroter avec ces premières données et peut-être en élargir les indications.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MICHAUX

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ALBY (Jean-Marc) et SCHULIER (Edmond). — Médecine et Thérapeutique 1960. (*Vie Médicale*, 41 MT 1, 1960, 128.)
- ABELY (Paul) et Mme RICARDEAU. — La Thérapeutique psychiatrique, son évolution depuis quarante ans. Essai d'appréhension de son avenir. (*Annales médico-psychologiques*, mai 1959.)
- BARUK (H.). — *Traité de Psychiatrie*.
- BARUK (H.), LAUNAY (J.). — Effets excitants et convulsivants de l'Imipramine. (*Société médico-psychologique*, 25 mai 1959.)
- BARUK (H.), LAUNAY, TARDY, VOIGE, BRICOUT. — Premiers résultats d'essai thérapeutique du G. 22 355. (*Presse Médicale*, 18 avril 1959.)
- BARUK (H.), LAUNAY (J.) et PERLÈS (R.). — Expérimentation animale du G. 22 355 chez le singe. Groupe d'études de psycho-pharmacologie biochimique. (*Presse Médicale*, 4 juillet 1959.)
- BERTAGNA (L.). — La chimiothérapie des états dépressifs. (*Revue du Praticien*, 1959, 21, 2313-2322.)
- BORENSTEIN et DABBAH. — Contribution à l'étude du Tofranil : résultats cliniques et électro-encéphalographiques.
- CAGNELLO. — Une année d'expérience thérapeutique avec le Tofranil. (*Annales médico-psychologiques*, juillet 1959, n° 2, 11.)
- CARRIER. — Traitement de la mélancolie. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*.)
- COIRAULT. — Entretiens franco-allemands de recherches thérapeutiques en psychiatrie. Lyon, 21 et 22 novembre 1959. (*Revue Lyonnaise de Médecine* [numéro spécial].)
- CRAME (G.E.). — Further studies on Iproniazid. (*J. New and Mental disease*, 1956, 124, 322 ; *Semaine Médicale*, n° 51, 20 juin 1958.)
- DAGONET. — *Traité des maladies mentales*.
- DELAY (J.), DENIKER (P.), LEMPÉRIÈRE (T.), ROPERT (M.), COLIN et OGNIZEK. — Etude de l'efficacité de l'Imipramine dans le traitement des états dépressifs. (*Annales médico-psychologiques*, 1959, I, n° 3.)

- DELAY (J.), DENIKER (P.), LEMPÉRIÈRE (Th.). — Le traitement des états dépressifs et mélancoliques en fonction des nouveaux médicaments anti-dépresseurs. (*Annales médico-psychologiques*, 1959, II, n° 2.)
- DENIKER (P.) et PÉRIER (M.). — Bilan thérapeutique 1959 (psychiatrie). (*Gazette Médicale de France*, 1959, 66, 2025-2026.)
- DIGO. — La mélancolie. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*.)
- ESQUIROL. — « Des maladies mentales ».
- FELIX (A.), SCHWARTZ (E.) et RIFKIN. — Iproniazid Hepatitis. (*Archives of internal Medicine*, juillet 1959 ; *Revue du Praticien*, 1960, 6, 650-653 ; *Presse Médicale*, 1960, 9, 348.)
- FOUKS, FERRAND, LAINÉ, MATHIS et RAGOT. — Rapport sur l'essai clinique de l'Iproniazide en psychiatrie. Groupe d'étude de psycho-pharmacologie (séance du 31 mai 1959). (Analyse in « *Le Concours Médical* », 1959, 47, 5099.)
- FURTADO (Diego). — Accidents neurologiques de deux médicaments nouveaux : Imipramine et Thioridazine. (*XXIII^e réunion neurologique internationale* ; *Presse Médicale*, 10 octobre 1959.)
- GARRONE (G.) et DICK (P.). — Une thérapeutique pharmacologique nouvelle des états dépressifs. (*Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales*, 1959, vol. 15.)
- GUIRAUD. — *Psychiatrie clinique*.
- GUYOTAT (J.) et PERRIN (J.). — Chimiothérapie de la mélancolie. Situation actuelle par rapport à la sismothérapie. (Journées de thérapeutique psychiatrique, 23 mai 1959, réalisées à l'Hôpital psychiatrique du Vinatier, sous l'égide de la Société de neuro-psychiatrie de la région lyonnaise. *Journal de Médecine de Lyon*.)
- HACQUARD (M.), BALLAND (P.), VANET (G.) et RAYEL (R.). — Essai thérapeutique du Niamide (P. 1133) en psychiatrie : premiers résultats. (Réunion psychiatrique de l'Est du 5 décembre 1959, Nancy. Analyse in « *Presse Médicale* », 1960, 14, 549-550.)
- INSUA et BEZARD. — L'Iproniazide en thérapeutique psychiatrique. (Buenos-Aires. *Presse Médicale*, 1 août 1959.)
- KORESSIOS. — *Recherches psychothérapiques sur la dépression nerveuse*.
- KUHN (R.). — Traitement des états dépressifs par le G. 22 355. (*The American Journal of Psychiatry*, novembre 1958 ; *Annales médico-psychologiques*, mai 1959.)
- LAMBERT. — Sur quelques remarques concernant l'utilisation de l'Imipramine en pratique psychiatrique hospitalière. (Groupe d'études de psycho-pharmacologie biochimique.)

- LEPEUPLE, THIBIER, VIVIEN, GROSSET, CANETTI. — Les troubles psychiques provoqués par l'Isoniazide. Leur relation avec le taux sanguin d'Isoniazide libre. (Société française de tuberculose. *Presse Médicale*, 25 avril 1959.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *La Pratique psychiatrique*.
- MINZ (B.) et THUILLIER (J.). — Effets de l'Iproniazide sur des réactions hypothalamiques à l'adrénaline. (Société de Biologie, séance du 27 juin 1959. Analyse in « *Presse Médicale* », 1959, 37, 1472.)
- POUMAILLOUX (M.), LABIGNETTE (P.). — Sérotonine et antisérotamines. Leur intérêt pour le praticien. (*Le Concours Médical*, 1959, 81 (14), 1573-1580.)
- ROBIE (Th.). — Chimiothérapie par l'Iproniazide dans la mélancolie. (*The American Journal of Psychiatry*, novembre 1958, 402; *Annales médico-psychologiques*, 1959, 5, 991.)
- SCHULLER (Ed.). — Les nouveaux traitements des états dépressifs. (*La Vie Médicale*, Noël 1959, 40, 103-106.)
- SOLIGNAC (H.). — L'Iproniazide, inhibiteur de la mono-amine-oxydase ; son emploi en psychiatrie et en cardiologie. (*Revue du Praticien*, 1960, 7, 773-781.)
- SORIANO (V.), de Montevideo. — Emploi de l'Iproniazide dans l'épilepsie. (XXIII^e réunion neurologique internationale, Paris, 2-3 juin 1959. Analyse in « *Presse Médicale* », 1959, 47, 1758.)
- Symposium international sur le Nialamide. (Lisbonne, 12 au 14 novembre 1959. *Journal de la Société des Sciences Médicales de Lisbonne*, (Portugal), Supplément.)
- WEST (E.D.), DALLY (P.J.). — Effects of Iproniazid in depressive syndroms. (*British Med. J.*, 1959, n° 5136.)
- ZUANACCI (G.E.). — Observations sur l'emploi de l'Iproniazide dans la pratique psychiatrique. (*Minerva Medica*, Turin, 1959, 11, 317-330; *Semaine des Hôpitaux*, 1959, 47, 2015.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
LE NIAMIDE	16
ETUDE	19
OBSERVATIONS	20
DÉDUCTIONS CONCERNANT L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU NIAMIDE	43
MODE DE RÉPONSE AU TRAITEMENT	45
POSOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT	48
ASSOCIATIONS	49
ACTION DU NIALAMIDE SUR L'ÉLECTROGÉNÈSE CÉRÉBRALE	50
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55

